AUS DER ANATOMIE DES ALLG. KRANKENHAUSES HAMBURG-ST. GEORG.

ÜBER PRIMÄREN LEBERKREBS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

VORGELEGT

VON

AUGUST MAU,

ASSISTENTEN AM ALLG. KRANKENHAUSE HAMBURG-ST. GEORG.

MIT VIER ABBILDUNGEN IM TEXT.

HAMBURG UND LEIPZIG,

VERLAG VON LEOPOLD VOSS.

1901.

AUS DER ANATOMIE DES ALLG. KRANKENHAUSES HAMBURG-ST. GEORG.

ÜBER PRIMÄREN LEBERKREBS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

VORGELEGT

VON

AUGUST MAU,

ASSISTENTEN AM ALLG. KRANKENHAUSE HAMBURG-ST. GEORG.

MIT VIER ABBILDUNGEN IM TEXT.

HAMBURG UND LEIPZIG,

VERLAG VON LEOPOLD VOSS.

1901.

Nr. 14.
Rektoratsjahr 1901—1902.
Referent: Dr. Heller.

Zum Druck genehmigt.
Dr. Werth,
z. Z. Decan.

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Sonder-Abdruck aus

Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten

Band VII.

Es ist eine auffallende Thatsache, dass primäre und secundäre Tumoren von Organen des Körpers, in Bezug auf die Häufigkeit ihres Auftretens, zu einander im umgekehrten Verhältnis stehen. Magen, Uterus und Speiseröhre sind, in dieser Reihenfolge, am weitaus häufigsten der Sitz von primären Carcinomen, dagegen gehören Metastasen, in diese Organe von anderen her eingeschleppt, zu den Seltenheiten. Analog ist das Verhalten der Leber. Während fast $^1/_3$ aller Carcinome Lebermetastasen machen, bildet die Leber den primären Sitz des Krebses nur in ganz vereinzelten Fällen.

Studiert man die umfangreiche Litteratur, die über den Leberkrebs seit dem Anfang der 60er Jahre erschienen ist, so sieht man, dass ursprünglich der primäre Leberkrebs für etwas Gewöhnliches gehalten wurde. Diese Anschauung erklärt sich zum Teil wohl durch unzureichende Sectionen. Andererseits wird der Irrtum verständlich, wenn man bedenkt, wie gewaltig gross die Lebermetastasen eines kleinen Magen-, Speiseröhren-, Pankreas- oder Prostatakrebses sein können, der nicht selten erst mikroskopisch sichergestellt werden kann; dass in solchen Fällen früher in der Regel die grossen Leberknoten als das Primäre, die kleinen anderen Herde als Metastasen aufgefasst wurden, ist nicht zu verwundern.

Erst allmählich hat sich die Erkenntnis der grossen Seltenheit des primären Leberkrebses Geltung verschafft und in den neueren Statistiken kommt sie deutlich zum Ausdruck. Ältere Zusammenstellungen kamen bei der Berechnung des Verhältnisses zwischen primärem und secundärem Krebs der Leber noch zu dem Ergebnis 1 : 5. Die erste einwandfreie Statistik jedoch giebt ein ganz anderes Bild. Hansemann,

der das grosse Berliner Material kritisch sichtete, rechnet auf 64 Leberkrebse einen primären.

Mit HANSEMANN's Zahlen stimmen fast genau diejenigen überein, die sich aus der Sections-Statistik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg ergeben. In der Zeit von 1889—1900 incl. wurden 8587 Sectionen ausgeführt. Hierbei wurden 801 primäre Krebse, 246 Leberkrebse gefunden; 242 von diesen waren Metastasen und nur 4 primäre Carcinome. Daraus ergiebt sich das Verhältnis von 1 : 61.

Wenn hier von primärem Leberkrebs die Rede ist, so müssen von vornherein zwei Gruppen ausgeschaltet werden, die selbständig dastehen: die Carcinome der Gallenblase und der grossen Gallengänge, und ferner das multiple Adenocarcinom der Leber, das eine ganz eigenartige pathologische Stellung hat und nach der Mehrzahl der Autoren mit der Cirrhose in engem Zusammenhange steht.

Die nach Ausschluss dieser Gruppen und des äusserst selten beobachteten diffusen, „infiltrierenden" Leberkrebses, über welchen uns eigene Erfahrungen fehlen, übrig bleibenden primären Leberkrebse teilt man wiederum in zwei Abteilungen, und zwar in solche, die von den Leberzellen, und solche, die von den Epithelien der intrahepatischen Gallengänge ausgehen. Die letzteren stehen in Parallele zu den Lungenkrebsen, die ja auch zum grösseren Teil nicht von den Alveolar-, sondern von den Bronchialepithelien ihren Ursprung nehmen.

Bei der Seltenheit, die der Befund eines primären Leberkrebses darstellt, dürfte es gerechtfertigt sein, die Beschreibung der vier Fälle, die in der oben gegebenen Hamburger Statistik genannt sind, den bisher veröffentlichten anzureihen, zumal da sie in manchen Einzelheiten von diesen abweichen.

Fragen wir uns, ehe wir an die Fälle selbst herangehen, unter welchen Voraussetzungen wir berechtigt sind, ein Carcinom der Leber wirklich für den primären Tumor zu erklären, so ist vor allen Dingen eine durchaus vollständige Section Vorbedingung. Die Diagnose ist erst dann gesichert, wenn man aufs sorfältigste alle in Frage kommenden Organe durchmustert hat, zumal solche, in denen erfahrungsgemäss der Krebs leicht übersehen wird, wie z. B. die Prostata. Dass man gerade bei diesem Organ mit einem negativen Urteil nicht vorsichtig genug sein kann, beweisen bei uns gemachte üble Erfahrungen. Es sind uns Fälle vorgekommen, wo einfach hypertrophisch erscheinende, in ihrer Form nicht im mindesten veränderte Vorsteherdrüsen sich bei der mikroskopischen Untersuchung, und selbst da erst nach Durchsicht zahlreicher Schnitte, als krebsig erwiesen. In ähnlicher Weise kann auch ein kleiner Skirrhus des Pankreaskopfes sich leicht der Erkenntnis entziehen. Als ferneres Beispiel sei ein Magen erwähnt, der makroskopisch eine grosse, vollkommen

glatte, derbe flächenhafte Ulcusnarbe zeigte und mit dieser Diagnose der Sammlung einverleibt worden wäre, wenn nicht die vorsichtshalber angestellte histologische Untersuchung zu unserer Überraschung ein Adenocarcinom festgestellt hätte.

Hat eine in diesem Sinne geübte Kritik das Vorhandensein eines anderen primären Tumors ausgeschlossen, so kann noch die Form des Leberkrebses uns gewisse Aufschlüsse geben. Findet man das Organ durchsetzt von zahlreichen augenscheinlich gleichwertigen Carcinomknoten — das multiple Adenocarcinom ist unschwer auszuschliessen —, so wird man die primäre Natur des Krebses immer noch anzweifeln müssen; dagegen darf man sie als sicher annehmen, wenn ein grosser solider Tumor vorhanden ist, der in der Leber entweder keine oder nur vereinzelte kleinere Metastasen, zumal in seiner Nachbarschaft, aufweist.

Die geforderten Voraussetzungen treffen nun ausnahmslos für die vier im Folgenden beschriebenen Fälle zu. Ich bemerke, dass die betreffenden Sectionen sämtlich unter Aufsicht des Herrn Prosector Dr. Simmonds ausgeführt wurden.

Fall 1. Nr. 456, 1900.

Die klinischen Angaben des ersten Falles bieten, wie meist beim Leberkrebs, wenig Charakteristisches; ein kurzer Auszug aus der Krankengeschichte wird daher genügen:

R., 67 Jahre alt, Bildhauer aus Hamburg, klagte über Schmerzen in der rechten Seite, die angeblich plötzlich aufgetreten waren als Pat. vor einiger Zeit eine heftige Körperbewegung machte. Bei der Untersuchung im Krankenhause glaubte man in der rechten Hälfte des Epigastriums einen sehr derben und druckempfindlichen Tumor fühlen zu können, der mit der deutlich palpierbaren Leber nicht im Zusammenhang zu stehen schien. Die schon bei der Aufnahme deutliche Kachexie nahm während des Krankenhausaufenthaltes zu, bis nach 3 Monaten der Tod unter den Zeichen der Herzschwäche eintrat.

Aus dem Sectionsprotocoll sind hier die folgenden Befunde von Interesse:

Bei der Brustsection finden sich auf den zarten, glänzenden Pleurae pulmonales zahlreiche weisse, teils punktförmige, teils hirsekorngrosse, wenig erhabene Knötchen, die nicht in das Lungengewebe hineinreichen. Die Pleura ist rings um die das Centrum bildenden derben Knötchen narbig verzogen.

Bauchsection: In der Bauchhöhle finden sich ca. 800 ccm klarer gelblicher Flüssigkeit. Das parietale Blatt des Peritoneums zeigt, besonders in der Höhe des S Romanum und des Coecum, zahlreiche kleine, solide Knötchenauflagerungen, in deren Peripherie das Bauchfell narbig verzogen ist. Solche Auflagerungen sind auch auf dem Mesenterium und

der Darmserosa zu finden. Auf letzterer liegen sie ausnahmslos in der Nähe des Mesenterialansatzes. Zwischen Blasen- und Rectumserosa ist durch ein dazwischenliegendes Knötchenconglomerat eine Verwachsung herbeigeführt worden.

Die Leber ist von normaler Grösse und in ihrer Form völlig erhalten. Die Kapsel ist verdickt, besonders stark über dem linken Lappen. Während sie hier ein gleichmässig glasiges Aussehen zeigt, scheint im Gebiete des ganzen rechten Lappens die Lebersubstanz bräunlich hindurch; jedoch ist die Oberfläche hier bedeckt mit zahlreichen bis erbsengrossen, nicht prominierenden, rundlichen, grauweissen Flecken. Inmitten der Oberfläche liegt ein thalergrosser, fast kreisrunder, in der Mitte etwas eingesunkener gelblich-weisser Bezirk. Die Palpation ergiebt einen erheblichen Unterschied in der Consistenz des rechten und linken Lappens: der rechte ist fast bis zur Grenze beider Lappen weich und schlaff. Der ganze linke Lappen dagegen und noch ein schmaler Streifen des rechten hat eine gleichmässig derb-elastische Consistenz. Hebt man die Leber am linken Lappen auf, so hängt der grösste Teil des rechten schlaff herunter.

Auf einem durch beide Lappen gelegten Frontalschnitt (Fig. 1.), der zugleich den erwähnten Knoten im rechten Lappen trifft, tritt zunächst die

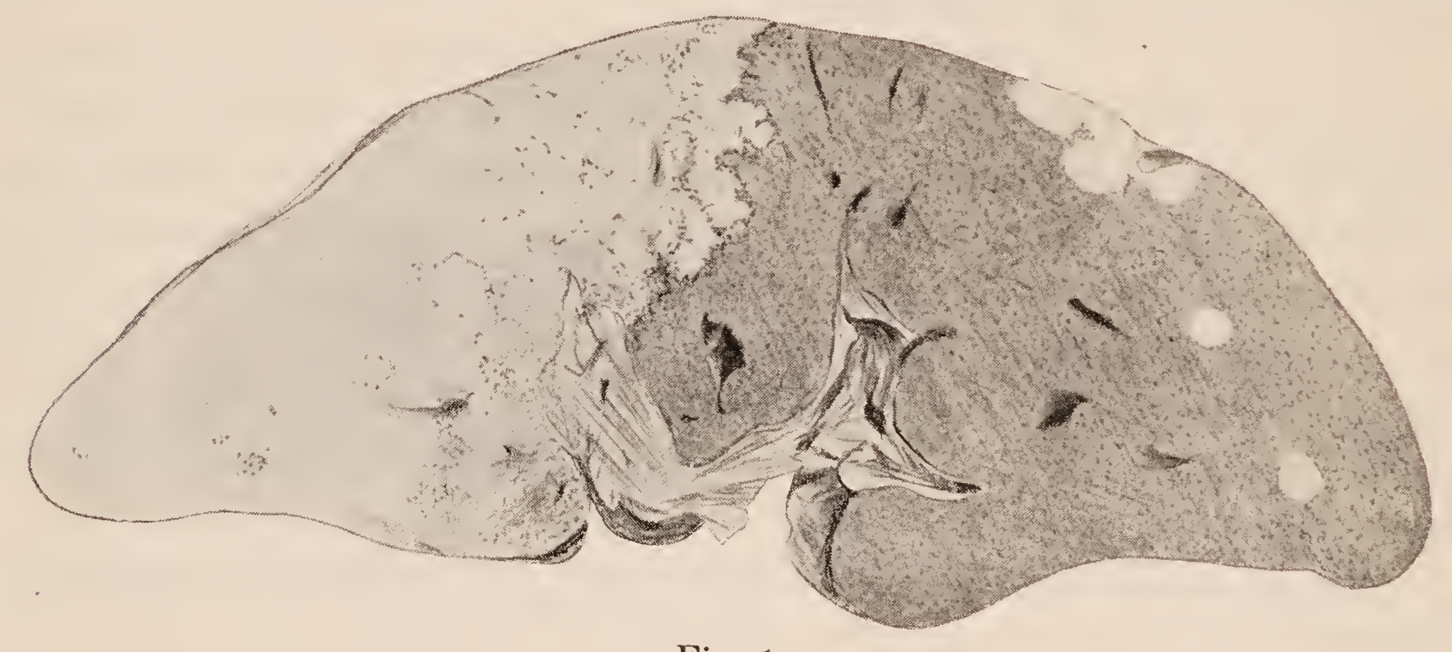


Fig. 1.

starke Kapselverdickung über dem linken Lappen und dem verhärteten Teil des rechten deutlicher hervor. Während der rechte Lappen im wesentlichen eine ziemlich deutliche Läppchenzeichnung erkennen lässt, ist der ganze linke Lappen und ein kleiner Bezirk des rechten in ein gelblich-weisses, hartes Gewebe mit leicht gekörnter Schnittfläche verwandelt, in der nur noch Spuren von Lebergewebe zu erkennen sind. An einigen Stellen ist das Gewebe von dunkelroten Flecken durchsetzt; Gefässe mit nur teilweise offenem Lumen sind in grösserer Zahl auf der Schnittfläche sichtbar. Mehrere von ihnen sind, zumal in der Grenzzone zwischen weichem und

verhärtetem Gewebe, ausgefüllt durch einen derben Pfropf von grauweisser Farbe. Die Grenze der Verhärtung ist keine scharfe, vielmehr gehen die beiden Gewebsarten diffus ineinander über. Das Lebergewebe ist im Grenzstreifen dunkelbraunrot gefärbt.

Der auf der Oberfläche sichtbare Knoten im rechten Lappen dringt etwa $2^1/_2$ cm in die Tiefe; er hat ein helles, homogen gelblich-weisses Centrum und ist rings umlagert von zahlreichen kleineren Knötchen, die ihrerseits wieder rot umrandet sind, so dass der grosse Knoten einen gelb und rot gescheckten Hof hat. Mitten auf dem Durchschnitt des rechten Lappens findet sich noch ein zweiter, etwa bohnengrosser, scharf begrenzter, fast kreisrunder Knoten, dessen Umgebung keinerlei Veränderungen aufweist. Ausserdem sind durch die ganze Leber noch zahlreiche kleinere und kleinste graurötliche Knötchen verstreut.

Magen, Darm, Pankreas, Nieren und Nebennieren, sowie die Beckenorgane, insbesondere die Prostata, sind frei von Neubildungen.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden aus verschiedenen Teilen der Leber Schnitte angefertigt, wobei das Hauptaugenmerk sich auf die Grenzpartie des grössten und auf die jüngsten Leberknötchen richtete. Von vornherein war es wahrscheinlich, dass der sicher zum grössten Teil aus Bindegewebe bestehende derbe Haupttumor für die Histogenese wenig Handhaben bieten werde.

In der an einer grösseren Reihe von Präparaten untersuchten Mitte des Haupttumors besteht das Gewebe zum weitaus grössten Teil aus einem kernarmen, feinmaschigen, stellenweise von gröberen Zügen durchsetzten Bindegewebe. In den Maschen liegen mehr oder weniger dicht zellige Elemente, die in den grössten Teilen der Schnitte eine Kernfärbung gänzlich vermissen lassen. Ausser diesen abgestorbenen Zellen sieht man nur vereinzelte Gruppen von Netzalveolen mit kernhaltigen Zellen epithelialen Charakters, die jedoch meist Zeichen der Degeneration erkennen lassen. Dies sind offenbar alveolär angeordnete Krebselemente, die bereits unter dem zerstörenden Einfluss des schrumpfenden Bindegewebes stehen; man hat diese allmähliche Vernichtung der Krebszellen durch das Bindegewebe, zu dessen Wucherung sie selbst den Anstoss gegeben haben, früher gelegentlich als „Selbstheilung“ des Krebses bezeichnet. Fast alle Gefässe sind in diesem Teile des Tumors ganz oder teilweise oblitteriert, und zwar bewirken den Verschluss entweder kernlose, mit der Wand in inniger Verbindung stehende Bindegewebsmassen, oder Thromben aus dicht gelagerten epithelialen Zellen. Gallengänge sind nur spärlich und rudimentär sichtbar, ohne Wucherungserscheinungen.

In den Randpartien des Tumors findet man Lebergewebe und Krebselemente nebeneinander. Die neben der Neubildung einhergehende Binde-

gewebswucherung ist auch hier bereits stark ausgesprochen; auch hier ist ein beträchtlicher Teil der Geschwulstzellen bereits zu Grunde gegangen. Die gleichwohl vielfach noch erhaltenen, alveolär geordneten oder in Gefässen liegenden Zellen zeigen hier eine rundliche oder vier- und mehreckige, ziemlich plumpe Form mit grossem, central gelegenen Kern. Die übrig gebliebenen Leberzellen verhalten sich verschieden, und zwar scheint es, als ob man ihnen hier eine rein passive, dort eine in gewissem Sinne active Rolle zuschreiben kann. Denn während stellenweise einzelne Leberzellbalken durch die auch in der weiteren Umgebung der Geschwulst entstandene diffuse interstitielle Hepatitis, andere durch die wuchernde Neubildung abgeplattet und zum Schwund gebracht werden, scheinen an anderen Orten die Leberzellen zu erhöhter Lebenskraft erwacht zu sein. Schon bei schwacher Vergrösserung sieht man im Schnitt zahlreiche grosse Zellen mit grossem oder auch mehrfachem Kern, bei starker erkennt man sie vielfach deutlich als vergrösserte Leberzellen mit völlig erhaltenem, dunkel gefärbtem Protoplasma und meist kreisrundem, den grössten Teil der Zelle ausfüllenden Kern.

Was nun die histogenetischen Beziehungen der Neubildung zum Lebergewebe betrifft, so könnte man sich vielleicht durch einige Bilder verleiten lassen, aus dem bisweilen scheinbar continuierlichen Zusammenhang zwischen beiden Zellcharakteren auf einen directen Übergang von Leberzellen zur Neubildung zu schliessen. Jedoch spricht der Gesamteindruck gegen diese Folgerung. Betrachtet man die einzelnen, meist nur kleinen Krebszellengruppen, so findet man, dass sie, hier an der Grenze der Primärgeschwulst, durchweg in präformierten Hohlräumen neben den Leberzellbalken oder ihren Überresten liegen, von diesen deutlich getrennt. Stellenweise sind an der Wand der Hohlräume Endothelien sichtbar. Die starke Bindegewebswucherung, die Lebergewebe und Krebszellen in gleichem Masse geschädigt hat, erschwert ein Urteil über die Art des Vordringens der Neubildung.

Jedoch scheint aus den gesehenen Bildern entnommen werden zu können, dass von dem der Untersuchung nicht mehr zugänglichen Centrum der Geschwulst aus ihre Elemente langsam in die Umgebung eingedrungen sind, und zwar auf verschiedenen Wegen. Einmal haben zweifellos embolische Vorgänge stattgefunden, was aus den Zellthromben in grösseren Gefässen geschlossen werden muss, andererseits weist schon das makroskopische Bild der Tumorgrenze auf ein continuierliches Vorwärtskriechen des Processes hin. Dass auch hierbei, dem grossen Gefässreichtum der Leber und der geringen Widerstandskraft der stets von Gefässen eingefassten Leberzellbalken entsprechend, die Krebszellen in den kleinsten Gefässen weiterwuchern, deren zarte Wand sie leicht durchbrechen, kann nicht wundernehmen. Zwischen dem Blut- und dem perivasculär an-

geordneten Lymphcapillarsystem zu scheiden, dürfte aus rein mechanischen Gründen hier überflüssig sein.

Bei dem Hineinwuchern ins Lebergewebe bewirkt die Krebswucherung das oben schon angegebene zwiefache Verhalten der Leberzellen. Während die einen, zum Teil schon vorher geschädigt, einfach zu Grunde gehen, scheinen andere, und zwar die beschriebenen abnorm grossen und dunklen Zellen einen Abwehrversuch des Gewebes darzustellen. Manche dieser Zellen verdienen zweifellos den Namen Riesenzellen, deren Ausbildung im Gewebe, zumal wenn Kernteilungen gesehen werden, von manchen Autoren als Ausdruck einer gesteigerten Lebensthätigkeit gedeutet werden.

In den entfernteren kleinsten Metastasen der Leber finden sich die Geschwulstzellen ungleich besser erhalten. Auch hier wechselt das Verhalten der Umgebung zwischen Compression und Wucherungstendenz. Ein solcher kleiner Tumor ist durchzogen von einem engmaschigen Netz zarten Bindegewebes, das, radiär angeordnet, von einer etwa in der Mitte gelegenen Bindegewebsinsel auszugehen scheint. In den Maschen des bindegewebigen Netzes liegen kurze, balkenartige Zellreihen, in der Breite aus etwa 3—4, in der Länge aus 10 und mehr Zellen bestehend. Die Zellen sind etwas kleiner als Leberzellen, zeigen einen dunkler gefärbten Kern und dunkleres Protoplasma und erinnern im ganzen an Leberzellen.

In einem makroskopisch nicht sichtbaren Knötchen, das ähnlichen allgemeinen Bau zeigt, wie das eben beschriebene, zeigen die Zellen mehr Mannigfaltigkeit: längliche Cylinderform wechselt mit cubischen und unregelmässigen Conturen, daneben finden sich Gruppen, die wie verkleinerte Leberzellen aussehen.

In mehreren, den kleinsten Metastasen benachbarten Gefässen liegen kleine Gruppen von zweifellosen Leberzellen. Man könnte versucht sein, diese Zellen als verschleppte Carcinomzellen anzusprechen, wenn nicht die Thatsache dagegen spräche, dass man nicht selten auch in normalen Lebern Leberzellen in Gefässen finden kann, die durch mechanische Läsionen beim Durchschneiden hineingedrängt worden sind.

Fassen wir den Befund zusammen, so ergiebt sich als Diagnose: ein primäres Carcinom der Leber, wahrscheinlich ausgehend von den Leberzellen.

Fall 2. Nr. 665, 1898.

Der zweite Fall von primärem Leberkrebs wurde am 11. October 1898 von Herrn Prosector Dr. Simmonds in der biologischen Abteilung des ärztlichen Vereins zu Hamburg vorgestellt. Dem Referat, das sich in der Münch. med. Wochenschrift (1898, Nr. 45) findet, sei folgendes entnommen:

„Ein 43 jähriger Mann (M., Kesselschmied aus Hamburg) hatte anfangs über Druck im Epigastrium und Appetitmangel geklagt, ohne dass am Abdomen etwas nachgewiesen werden konnte. Vier Wochen später stellte er sich in kachektischem Zustande mit starkem Ascites und Knollenbildung in der Peritonealhöhle vor und ging dann rasch zu Grunde (30. IX. 1898), ohne dass Symptome von seiten der Leber zur Beobachtung kamen. Bei der Autopsie fand sich das ganze Peritoneum dicht besät mit grossen Knoten. In der Lunge waren ein paar kleine Metastasen zu finden. Die Mesenterialdrüsen waren krebsig infiltriert, im rechten Leberlappen sass ein erbsengrosser Knoten. Der linke Lappen enthielt dagegen einen zweifaustgrossen, derben, grauweissen Tumor (Fig. 2), der mit der Porta nicht in Verbindung war und an seiner Peripherie vielfach kleine Knollen zeigte. Sonst waren alle Unterleibsorgane



Fig. 2.

absolut frei. Die mikroskopische Untersuchung ergab die Anwesenheit von zahllosen, lumenhaltigen, mit Cylinderepithel ausgekleideten Canälen in einem zellreichen Bindegewebe.“

Hinzugefügt seien folgende Ergänzungen aus dem Sectionsprotocoll:

Das von dem Haupttumor scharf abgegrenzte Lebergewebe ist blaurot, eingesunken, schlaff, ebenso einzelne von Tumormassen freigebliebene Randpartien des linken Lappens. Das übrige Lebergewebe zeigt normale Consistenz, gelbliche Färbung, leicht verwaschene Läppchenzeichnung. Die Gallenblase ist gross, enthält reichliche Galle, die Wandung ist nirgends verändert; ebenso zeigen die Gallenwege, von Carcinommassen umgeben, keine Veränderungen. Alle Serosafalten am Hilus und an den Ligamenten der Leber sind dicht mit Tumormassen bedeckt.

Der mikroskopische Befund ist durchaus eindeutig; den kurzen Angaben des Referats sind daher nur wenige Einzelheiten hinzuzufügen.

Das periportale Bindegewebe ist im ganzen etwas verbreitert. Mit der Ausbreitung der Geschwulst ist, im Gegensatz zum vorhergehenden Fall, eine nur geringe Bindegewebsentwickelung verbunden. Nur an wenigen Stellen finden sich mässig grosse Herde von stark gewuchertem kernarmen Bindegewebe und in ihrer Mitte Gallengangswucherungen in frühen Stadien. Die Gallengänge zeigen innerhalb des relativ normalen Lebergewebes im allgemeinen keine Tendenz zur Wucherung. Ferner findet sich ein Herd von gewucherten Gallengängen in der Nähe eines Krebsknötchens, jedoch sind Übergänge von einem zum andern nicht auffindbar, vielmehr macht die Wucherung den Eindruck einer reactiven.

In den Geschwulstherden finden sich mehrere Stadien der Krebsentwickelung. Das erste und für die Histogenese wichtigste ist die oben erwähnte der zahllosen lumenhaltigen, mit Cylinderepithel ausgekleideten Canäle, die regellos und unaufhaltsam in die Umgebung vordringen. Das Cylinderepithel ist niedrig, besitzt einen grossen Kern und umschliesst ein weites Lumen. Die lumenhaltigen Canäle zeigen weiterhin mehrschichtiges Epithel und gehen schliesslich in solide Stränge über, die ihrerseits wieder, zu Gruppen gesammelt, rundliche Knoten bilden. Gelegentlich geht auch ein Canal direct in ein compactes Knötchen über.

In vielen Gefässen liegen vereinzelte epitheliale Zellen, mehrere grössere jedoch sind ausgestopft von zahlreichen Querschnitten derselben röhrenförmigen Gebilde, die das Anfangsstadium der Neubildung darstellen.

Der Befund berechtigt uns hier zu der Benennung des Tumors als „primären Lebercarcinoms, ausgehend von den kleinen Gallengängen“.

Fall 3. Nr. 69, 1899.

Der dritte Fall betrifft einen 54 jährigen Händler aus Hellbrock, der wegen Magenbeschwerden, Stuhlverhaltung, Blähungen, Anschwellung des Leibes und der Füsse und allgemeiner Abmagerung ins Krankenhaus aufgenommen wurde.

Bei der Untersuchung wurde eine wenig bewegliche, brettharte Geschwulst im Epigastrium festgestellt. Die Leber war klein, hochgedrängt. Nach einer Punction, bei der 9 Liter Ascitesflüssigkeit abgelassen wurden, fühlte man die höckerige Leberoberfläche. Die klinische Diagnose schwankte zwischen Lebercirrhose und Leberkrebs. Unter Zunahme des Ascites erfolgte nach wenigen Tagen der Tod.

Aus dem Sectionsprotocoll interessiert hier nur der Leberbefund:

Leber ziemlich klein (1675 g), derb, mit abgerundeten Rändern, auf der Oberfläche ungemein grob, krokodilslederartig, aber tiefer eingreifend, gerunzelt, dunkelblaugrün, mit einzelnen, meist noch etwas stärker

hervortretenden weisslichen Knoten. Auf dem Querschnitt (Fig. 3) zeigt sich im Innern, in der Mitte der Leber, ein faustgrosser gelappter, buchtig in die Umgebung vordringender, derber, weisser Tumor mit zahlreichen kleineren bis walnussgrossen Tumoren in seiner Umgebung, die an Zahl centrifugal abnehmen. Die vom Tumor entferntesten Leberpartien sind derb induriert, von ziemlich gleichmässigem Bau mit undeutlicher Läppchenzeichnung. Von der Oberfläche der Serosa ziehen Bindegewebszüge ins Innere der Substanz. Am Leberhilus einzelne krebsig entartete, vergrösserte Lymphdrüsen, sonst keinerlei Metastasen. Gallenblase frei.

Die mikroskopische Untersuchung, für welche das Material nach den schon beim ersten Falle erwähnten Grundsätzen der Leber entnommen wurde, ergab folgendes:

Die Leberzellen sind durchweg normal. Das periportale Bindegewebe



Fig. 3.

ist wesentlich verbreitert. Die Gallengänge sind in demselben überall vermehrt und gewuchert, so dass bisweilen 10—12 Längs- und Querschnitte die Breite eines Bindegewebsstreifens ausfüllen. Auch finden sich mitten zwischen den Leberzellbalken hie und da kleine Gruppen von Gallengängen, wo man normalerweise einen einzigen erwarten könnte.

Innerhalb des Haupttumors, der zum Teil durch Bindegewebe bereits ersetzt ist, wiegen zweierlei Zellgruppierungen deutlich vor, und zwar die Schlauchbildung und die Anordnung zu soliden Zapfen und Strängen. Die Schläuche, von denen oft Querschnitte in grosser Zahl in einem Gesichtsfelde sichtbar sind, tragen ein hohes Cylinderepithel mit fussständigem Kern und besitzen ein enges Lumen, jedoch kommen auch Schläuche mit niedrigem, mehr cubischem, dem der Gallengänge entsprechenden Epithel vor. Übergänge von der Schlauch- zur Strangform werden durch Alveolen gebildet, die an der Peripherie noch die regelmässige Epithellage zeigen,

deren Mitte jedoch mit ungeordneten Epithelmassen ganz oder teilweise ausgefüllt ist. In den kleinsten Metastasen, die makroskopisch schon nicht mehr sichtbar sind, finden sich Schlauchformen und Übergänge zum soliden Strang nebeneinander. Die grösseren Metastasen zeigen durchweg den Bau des Carcinoma simplex, die Schlauchform ist hier der des meist zweireihigen Zellstranges gewichen.

Für die Histogenese, d. h. die Frage, ob Leberzellen, ob Gallengangsepithelien Ausgangspunkt der Neubildung gewesen sind, lässt sich hier eine exacte Entscheidung nicht geben. Der allgemeine Eindruck, den man bei Durchsicht einer grösseren Zahl von Schnitten und durch den Vergleich mit den anderen Fällen gewinnt, ist der, dass die Gallengänge das Ursprungsmaterial des Carcinoms gewesen sind. Dafür spricht einmal die in der primären Geschwulst durchgehends vorhandene Schlauchform, dafür sprechen auch die Epithelien vieler dieser Schläuche, die mit Gallengangsepithelien entschiedene Ähnlichkeit haben. Freilich erinnern die andererseits auch gesehenen hohen, das Lumen fast ausfüllenden Cylinderepithelien an Bildungen, wie man sie von Leberzellenkrebsen wohl abgebildet findet. Jedoch wiegt die erstere Form hier vor. Auch darf man nicht vergessen, dass Leberzellen und Gallengangsepithelien nicht scharf getrennte Arten sind, entstehen doch z. B. bisweilen bei der acuten gelben Leberatrophie gallengangsähnliche Gebilde aus Leberzellen.

Über die Ursachen der Bindegewebsvermehrung und der bis zu adenomartigen Bildungen gesteigerten Gallengangswucherung lassen sich aus dem klinischen Material keine Anhaltspunkte gewinnen. Vielleicht handelt es sich nur um ein zufälliges Zusammentreffen der bei unserer Bevölkerung nicht so seltenen Leberinduration auf alkoholischer Basis mit der mächtigen Neubildung, für welche wir uns mit der anatomischen Diagnose begnügen müssen: Primärer Leberkrebs, wahrscheinlich ausgehend von den kleinen Gallengängen, verbunden mit chronischer interstitieller Hepatitis.

Fall 4. Nr. 774, 1900.

K., Maurer, 53 Jahre alt, klagte bei der Aufnahme über Magenbeschwerden, Auftreibung des Leibes und starke Abmagerung in der letzten Zeit. Bei der Untersuchung erwies sich die Leber als druckempfindlich und in die Höhe gedrängt. Unterhalb des Proc. ensiformis glaubte man einen gleichfalls sehr druckempfindlichen, hühnereigrossen, harten, unebenen Tumor fühlen zu können. Die Diagnose lautete auf Magenkrebs. Der Kranke war zwei Monate im Krankenhause. Unter fortgesetztem Erbrechen verfiel er schnell und starb am 30. IX. 1900.

Der Sectionsbefund, soweit er hier von Wichtigkeit ist, war folgender:

Auf den Pleurae pulmonales finden sich zahlreiche flache, perlmutter-

farbene, linsengrosse, harte Knötchen, ferner im linken Unterlappen ein etwa bohnengrosser, grauweiss gefärbter Knoten.

Die Bauchhöhle enthält ca. 6 Liter einer trüben gelblichen Flüssigkeit. Das Peritoneum ist mit zahllosen Knötchen besetzt. Magen- und Darmschleimhaut erweisen sich überall als zart, die übrigen Bauchorgane zeigen keinerlei Geschwulstbildung, auch an den Beckenorganen sind Neubildungen nicht auffindbar.

Die Leber (Fig. 4) ist gross, durchsetzt mit zahlreichen weissen bis walnussgrossen Knoten. Der linke Lappen besteht fast nur aus dem Gewebe solcher Knoten. Nur an ganz wenigen Stellen sieht man noch intactes Lebergewebe. In der Peripherie des fast den ganzen linken Lappen einnehmenden Haupttumors ist deutlich zu erkennen, dass derselbe sich aus confluierenden Knoten zusammensetzt, während die Mitte

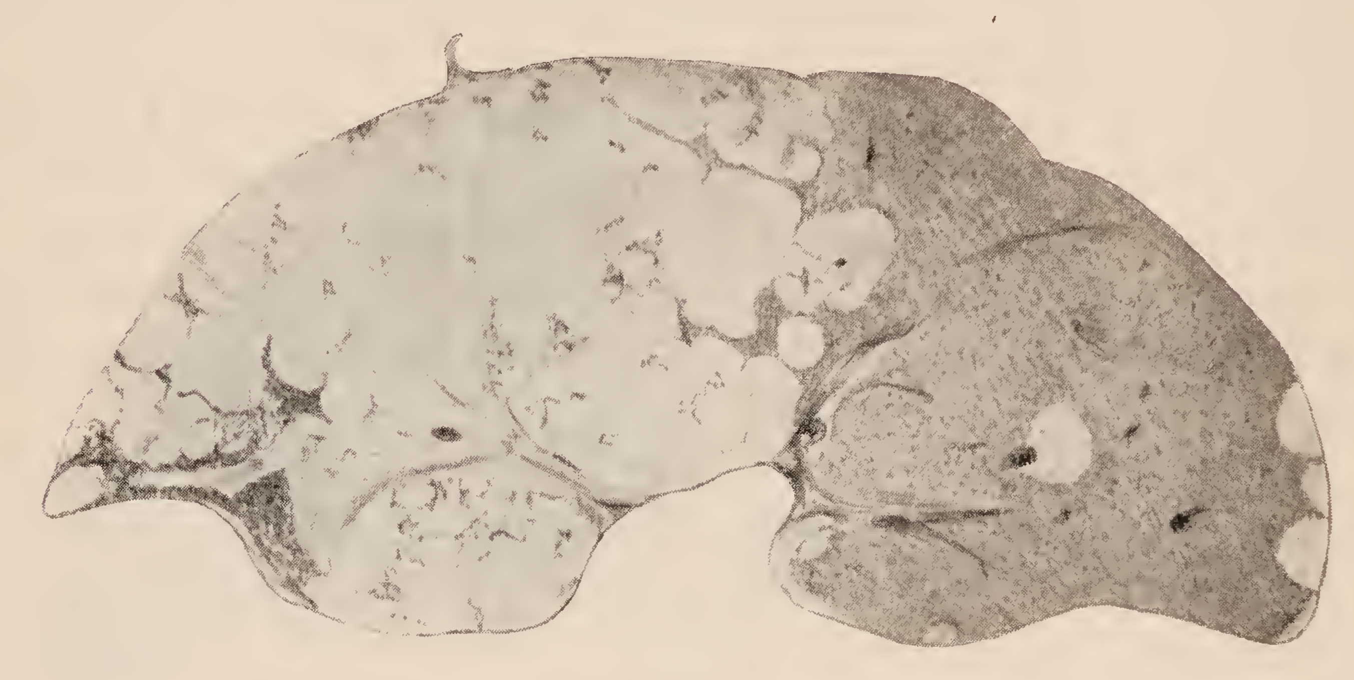


Fig. 4.

ganz den Eindruck eines einheitlichen Tumors darbietet. Die Schleimhaut der Gallenblase und der grossen Gallenwege sind ohne Besonderheiten.

Metastasen finden sich noch im Netz und im 6. Brustwirbel.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Das von Geschwulstbildungen frei gebliebene Lebergewebe ist intact bis auf geringe Stauung. Das periportale Bindegewebe ist nirgends verbreitert, die Gallengänge sind in normaler Grösse und Zahl vorhanden. Nähert man sich im mikroskopischen Bilde der Grenze des grössten Geschwulstherdes, so findet man Vermehrung sowohl des periportalen wie des interstitiellen Bindegewebes. Durch die diffuse interstitielle Wucherung werden die einzelnen Leberzellbalken comprimiert und verschmälert, ausserdem durch die vordringende Geschwulst die ganze benachbarte Lebersubstanz zurück- und zusammengedrängt. An der Grenze des grossen Knotens lässt sich in den untersuchten Schnitten durchweg ein rein passives Verhalten der Leberzellen gegenüber der Krebswucherung con-

statieren, nirgends werden Übergänge, weder von Gallengängen noch von Leberzellen, in Carcinomtypus gefunden, vielmehr liegen die Krebselemente, meist von den Leberzellbalken deutlich getrennt, in gut begrenzten Hohlräumen. Auch da, wo diese Grenze keine klare ist, kann kein continuierlicher Zusammenhang anerkannt werden.

Vermutungen über den Charakter des grossen Knotens lassen höchstens seine äussersten Randpartien zu; denn durch die starke begleitende Bindegewebswucherung ist auch hier der weitaus grösste Teil der Geschwulstelemente zerstört worden. In der Randzone sieht man Gruppen von sehr kleinen, durch schmale Bindegewebsstreifen getrennte Alveolen, die ein wandständiges Epithel tragen und durchweg ein deutliches Lumen aufweisen. Die Epithelien zeigen niedrige, annähernd cubische Cylinderform mit grossem, intensiv gefärbtem Kern. Sie sind erheblich kleiner als Leberzellen und ähneln den Gallengangsepithelien. Ausser in den teils rundlichen, teils langgestreckten Alveolen finden sich Krebselemente vielfach in Gefässen, in denen sie nur an den Wänden eine einigermassen regelmässige Lage bilden, im übrigen jedoch regellos durcheinander liegen. In dem der Randzone nächstliegenden Gebiet des Tumors sieht man viel spärlichere Alveolen, verstreut in einem kernreichen Bindegewebe und entweder leer oder angefüllt mit structurlosen, diffus gefärbten Massen, in denen hie und da einige Kerne oder Kernreste sichtbar sind. Diese Nekrose findet sich auch im Centrum der Geschwulstthromben, von denen mehrere Gefässe verstopft sind. Noch näher dem Centrum der Geschwulst werden die zelligen Elemente immer spärlicher; man findet sie hier meist zu schmalen Strängen angeordnet, die häufig kurze Ausläufer haben und eine gewisse Ähnlichkeit mit Gallengängen mittleren Kalibers erkennen lassen. An wenigen Stellen sind auch kurze Hohlschläuche zu finden, die ganz gallengangsmässig aussehen und unmittelbar in einen breiten soliden Zapfen übergehen: jedoch sind diese Bildungen zu spärlich, um bindende Schlüsse zu rechtfertigen.

Als Resultat des gegebenen Befundes stellen wir die anatomische Diagnose: Primärer Leberkrebs, abstammend wahrscheinlich von den kleinen Gallengängen. Durchweg wiegt alveoläre Anordnung vor, stellenweise treten Schlauchformen auf.

Fassen wir in Kürze die Bilder der beschriebenen Fälle zusammen, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Die Abstammung der Neubildung von den Gallengängen ist in drei Fällen erwiesen oder wenigstens wahrscheinlich gemacht, in einem gewissen Gegensatz zu den in der Litteratur niedergelegten Anschauungen. Denn in den casuistischen Mitteilungen wiegt der Leberzellenkrebs entschieden vor, während die meisten Lehrbücher neben ihm den Gallengangskrebs als gleichwertig gelten lassen.

In auffallender Übereinstimmung zeigen drei Fälle den linken Lappen als Sitz des Haupttumors. Auch darin weichen sie von der Norm ab, soweit die übereinstimmende Ansicht der Autoren eine solche statuieren kann. Ziegler u. a. betonen jedenfalls, dass der rechte Lappen der Lieblingssitz des primären Tumors sei.

Einstimmig erklären die Lehrbücher Metastasen primärer Leberkrebse für selten, einige leugnen sie ganz. Dagegen finden sich in unseren vier Fällen jedesmal Tochterknoten, und zwar in der Leber selbst regelmässig, in anderen Organen nur in einem Falle nicht. Secundär befallen war das Peritoneum dreimal, das Zwerchfell einmal, die Lunge dreimal. In einem Falle war die Neubildung nur bis zu den portalen Lymphdrüsen vorgedrungen.

Deutliche Übereinstimmung zeigen ferner unsere Fälle in Bezug auf Form und Grösse: jedesmal findet sich ein im Centrum homogen gelblichweisser, sehr derber Knoten, dem kleinere angelagerte Knötchen eine bucklige Grenzlinie geben, und der in drei Fällen fast den ganzen linken Lappen einnimmt.

Die auch jetzt noch gültige Regel, dass das höhere Alter die Mehrzahl der Krebsfälle liefert, findet auch hier wieder ihre Belege; denn die vom Krebs Befallenen hatten sämtlich das 40. Lebensjahr überschritten, ihr Alter betrug im Minimum 43 Jahre. Sie waren alle männlichen Geschlechts.

Nicht Wunder nehmen kann es, dass klinisch die richtige Diagnose in keinem Falle gestellt wurde. Ist doch der Palpationsbefund ein sehr unzuverlässiger, zumal da, wie auch in unseren Fällen, durch die Neubildung die Form der Leber nicht notwendig verändert zu werden braucht. Andererseits wird man stets Bedenken tragen, die Diagnose auf primären Leberkrebs zu stellen, da man doch beim Vorhandensein eines Lebertumors der Wahrscheinlichkeit gemäss immer an secundären Krebs denken und den primären Herd anderswo suchen muss.

Ätiologisch bieten unsere Fälle so wenig Anhaltspunkte wie die meisten. Man könnte an Wucherungsvorgänge als Vorstufe der Krebsbildung denken, Wucherungen, wie sie z. B. in dem Fall von Askanazy durch Distomum felinum im Gebiet der Gallengänge hervorgerufen wurden. Zu berücksichtigen wäre vielleicht die Möglichkeit, dass primäre Leberkrebse aus den im ganzen seltenen solitären Leberadenomen entstehen könnten. Für beide Annahmen hat in unseren Fällen die anatomische Untersuchung keine Anhaltspunkte geliefert.

Meinem verehrten Chef, Herrn Prosector Dr. Simmonds, spreche ich auch an dieser Stelle für die thatkräftige Unterstützung, Herrn Professor Dr. Lenhartz, sowie den Herren Oberärzten Dr. Jollasse und Dr. Wie-

singer für die Überlassung des Materials, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Rat Professor Dr. Heller für die gütige Übernahme des Referats und die Durchsicht der Arbeit meinen herzlichen Dank aus.

Litteraturverzeichnis.

Der grösste Teil der Litteratur ist aufgeführt in:

Hansemann, Über den primären Krebs der Leber. *Berl. klin. Wochenschr.* 1890. Nr. 16.
Hoppe-Seyler in Quincke-Hoppe-Seyler's Leberkrankheiten. Nothnagel. Bd. 18.

Hinzuzufügen sind die Beiträge folgender Autoren:

Rosenblatt, Diss. Würzburg 1868.
Schüppel, *Archiv der Heilkunde.* 1868.
Wolff, Diss. Tübingen 1876.
Bongartz, Diss. Freiburg 1892.
Hinsch, Diss. Greifswald 1896.
Delkeskamp, Diss. Freiburg 1896.
Landsberg, Diss. Würzburg 1896.
Ruge, *Charité-Annalen* 21. 1896.
Schmidt, *Virch. Arch.* 148. 1897.
Philipp, Diss. Greifswald 1898.
Pleitner, Diss. München 1899.
Lindner, *Wiener klin. Wochenschr.* 1899.
Dammann, Diss. Kiel 1900.
Weber, Diss. Kiel 1900.

Lebenslauf.

Ich August Friedrich Wilhelm Mau, evangelischer Confession, Sohn des Pastors Heinrich Mau in Kiel, wurde am 10. August 1874 in Meldorf geboren. Ich verbrachte meine ganze Schulzeit auf dem Kieler Gymnasium, das mich Ostern 1894 mit dem Reifezeugnis entliess. Ich wandte mich dann zunächst auf der Universität Erlangen dem Studium der Rechte zu, ging aber nach 3 Semestern zur Medicin über und bestand nach 3 weiteren Semestern in Kiel das Tentamen physicum. Dann studierte ich wieder 1 Semester in Erlangen und kehrte für den Rest meiner Studienzeit nach Kiel zurück. Dort bestand ich im Januar 1900 das Staatsexamen und das Examen rigorosum.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.